

Sunki astma ir COVID-19

SEVERE ASTHMA AND COVID-19

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Sergančiam sunkia astma reikalinga specializuota pagalba. Pandemijos akistatoje baiminamasi, kad sunkia astma sergantys asmenys greičiau susirgs COVID-19 arba jos eiga komplikuosis. Atliktų tyrimų duomenys rodo, kad susirgimų arba komplikacijų dažnis nesiskiria nuo bendrosios populiacijos, jei užtikrinama gera astmos simptomų kontrolė ir nėra nuolatinio geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo. Daug abejonių būta ir dėl biologinių vaistų skyrimo pandemijos laikotarpiu, tačiau esama patirtis ir atliktų tyrimų duomenys rodo, kad netgi susirgus COVID-19, biologinė terapija turi būti tęsiama, nors pradėti nerekomenduojama. Atskiras daug diskusijų sukėlęs klausimas – vakcinacija. Vis tik kol kas tai vienas veiksmingiausių būdų valdyti pandemijai ir grįžti į kasdienį gyvenimą, buvusį iki pandemijos.

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, COVID-19, biologiniai vaistai.

Summary. Severe asthma is a disease that requires specialized help. In the face of a pandemic, it is feared that people with severe asthma will be more likely to develop COVID-19 or complicate its course. Studies have shown that the incidence of morbidity or complications does not differ from the general population in cases where good asthma control is ensured, and there is no continuous use of oral glucocorticoids. There have also been many doubts about the prescribing of biologics during a pandemic, but current experience and research suggests that biologic therapy should be continued even in the event of COVID-19, although initiation is not recommended. A separate issue that has caused a lot of debate is vaccination. Still, to this day, it's one of the most effective ways to manage a pandemic and get back to the daily life that existed before the pandemic.

Keywords: severe asthma, COVID-19, biologics.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.705>

IVADAS

Koronaviruso SARS-CoV-2 ligos (COVID-19) pandemija – rimtas iššūkis tiek astma sergantiems asmenims, tiek sveikatos priežiūros specialistams. Viena pagrindinių problemų, susijusių su COVID-19, yra baimė dėl padidėjusios rizikos užsikrėsti naujuoju koronavirusu SARS-CoV-2 arba išsivystyti sunkios eigos COVID-19 bei su ja susijusioms komplikacijoms, ypač sergantiesiems sunkia astma [1, 2]. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad astma sergantiems pacientams rizika susirgti sunkia COVID-19 nėra didesnė nei sveikiems asmenims [3–5], tačiau, sergant vidutinio sunkumo – sunkia astma, hospitalizacijos poreikis dėl COVID-19 didesnis [6]. COVID-19 eiga, sergant sunkia astma, priklauso nuo daugelio veiksnių, vieni svarbesnių: vyraujantis kvėpavimo takų uždegimo tipas, geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas, gretutinės ligos. Pastarieji veiksniai siejami su sunkesne ligos eiga, kai tuo tarpu nuolatinis astmos gydymas įkvepiamaisiais gliukokortikosteroidais (IGK), gera astmos kontrolė priešingai – veikia tarsi apsauga [7]. Neatsakyta ir diskusijas keliantis klausimas yra biologinės terapijos skyrimas. Ne mažiau svarbus ir vakcinacijos savalaikiškumas. Neramina vis atsirandančios naujos viruso atmainos. Nors

daugeliui klausimų atsakymai laukia ateityje, kai bus atlikti didesnių imčių klinikiniai tyrimai, bus ilgesni stebėsenos laikotarpiai bei įgyta didesnė patirtis, vis tik tam tikros tendencijos ryškėja.

SARS-CoV-2 INFEKCIJA: IMUNOLOGIJA IR KVĖPAVIMO TAKŲ PATOFIZIOLOGIJA

Patekęs į kvėpavimo takus, SARS-CoV-2 pirmiausia prisijungia prie nosies ertmės epitelio ląstelių ir pradeda daugintis [8]. Angiotenziną konvertuojantis fermentas II (AKF2) yra pagrindinis SARS-CoV-2 ir SARS-CoV receptorius (8). Kad SARS-CoV-2 patektų į ląsteles, svarbus vaidmuo tenka proteazei TMPRSS2 [9]. Taip virusas plinta vietiskai, o įgimtas imuninis atsakas yra ribotas [8]. Šiame etape virusą galima aptikti nosiaryklės tepinėliu, o sergantysis gali užkrėsti kitus [8]. Virusas toliau plinta ir migruoja kvėpavimo takais, juos pažeisdamas bei aktyvindamas įgimtą imuninį atsaką [8]. Maždaug 80 proc. virusu užsikrėtusių pacientų liga būna lengva, deja, apie 20 proc. užsikrėtusių pacientų liga progresuoja, išsivysto plaučių infiltratai, o kai kuriems iš jų gali išsivystyti labai sunki COVID-19 [10]. Virusas pasiekia alveoles ir infekuoja II tipo alveolines ląsteles, kurių paviršiuje yra aukšta AKF2 receptorių raiška. Iš čia

virusui patekus į kraują, jis greitai plinta į kitus organus, tokius kaip širdis, inkstai, kepenys, blužnis ir kt. [11, 12]. Sukelta citokinų audra pažeidžia organus arba gali sukelti ūminio respiracinio distreso sindromą (ŪRDS) arba daugelio organų nepakankamumą [13–15]. SARS-CoV-2 virusinė infekcija veikia įgimtą imuninį atsaką, T ir B ląstelių imunitetą ir priešvirusinius neutralizuojančius antikūnus.

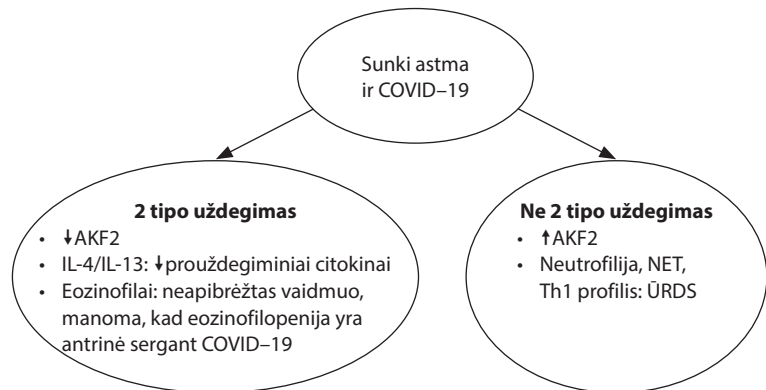
SUNKIŲ ASTMOS ENDOTIPŲ IR COVID-19 MECHANIZMŲ TARPUSAVIO RYŠYS

Dabartinis požiūris į sunkią astmą remiasi ligos klasifikavimu į fenotipus, endotipus [16]. Jei fenotipai astma sergančiusuosius klasifikuoja pagal tam tikrą vienijančią požymį, nesvarbu koks jis bebūtų, pvz., alergija, nutukimas, amžius, bronchų obstrukcija ir pan., tai, siekiant individualizuoti astmos gydymą, prognozuoti eigą, geriau pažinus astmos patogenezę liga pradėta skirstyti ir į endotipus, t. y. pagal vyraujančią būtent patogenetinį mechanizmą. Vieni dažniausiai išskiriamų endotipų yra 2-ojo ir ne 2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimo astma, ne retai vadinama atitinkamai 2-ojo ir ne 2-ojo tipo astma [16]. Dominuojantys astmos išsivystymo mechanizmai skirtingi, todėl ir COVID-19 eiga gali būti skirtinga (1 pav.) [17].

2-ojo tipo astma ir COVID-19

Sergant astma, ypač sunkia, dažniausiai nustatomas 2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimas. Svarbus vaidmuo tenka 2-ojo tipo T limfocitams pagalbininkams (Th), 2-ojo tipo B limfocitams, 2-ojo tipo įgimtoms limfoidinėms ląstelėms, 2-ojo tipo makrofagams, natūralioms žudikėms, bazofilams, eozinofilams ir putliosios ląstelės [18]. Įvairūs citokinai, kuriuos gamina imuninė sistema ir epitelio ląstelės, svarbūs reguliuojant uždegiminį atsaką [18]. Pavyzdžiui, interleukinas (IL) 4 ir IL-13 vaidina svarbų vaidmenį gaminant alergeniui specifinį imunoglobuliną (Ig) E, telkiant Th2 ląsteles bei eozinofilus, taip pat reguliuojant epitelio barjerą. Tuo pačiu metu IL-5, IL-9 ir IL-13 skatina eozinofiliją bei gleivių gamybą [18].

Atrodo, kad alergine astma sergantys asmenys yra linkę rečiau užsikrėsti SARS-CoV-2; tam įtakos gali turėti įvairūs veiksniai [19]. Pirmoji hipotezė siejama su IGK priešuždegiminiu veikimu ir jų neigiamu poveikiu viruso sukeltai citokinų audrai [19]. Nustatyta, kad sergant alergine astma, nustatoma mažesnė AKF₂ raiška [20], o eksperimentai *in vitro* parodė, kad pats IL-13 mažina AKF₂ raišką [20]. Įdomu ir tai, kad IGK yra susiję su mažesne AKF₂ ir TMRSS₂ raiška [21]. Kai kurie IGK pasižymi prastesne periferine depo-



1 pav. Pagrindinių sunkių astmos endotipų ir COVID-19 mechanizmų įrodymų santrauka (adaptuota pagal 17 šaltinį)

AKF₂ – angiotenziną konvertuojančio fermento 2 receptoriaus; COVID-19 – koronaviruso SARS-CoV-2 liga; IL – interleukinas; NET – neutrofilų tarpląstelinės gaudyklės; Th1 – 1 tipo T limfocitai pagalbininkai; ŪRDS – ūminio respiracinio distreso sindromas.

zicija, todėl mažiau paveikia 2-ojo tipo pneumocitų AKF₂ raišką [21]. Kitas svarbus aspektas yra rūkymas [21]. Rūkantiems asmenims randama didesnė AKF₂ raiška, o tai lengvina SARS-CoV-2 patekimą į plaučių ląsteles [21].

Tam tikri 2-ojo tipo imuninio atsako aspektai, įskaitant 2-ojo tipo citokinus (IL-4, IL-13 ir kt.) ir eozinofilų kaupimąsi, dėl priešuždegiminio poveikio gali veikti kaip apsauga prieš COVID-19 [18, 22]. Pavyzdžiui, IL-4 gali slopinti 1-ojo tipo imuninį atsaką [18]. Šis poveikis pasiekiamas ne tik slopinant Th1 ląstelių vystymąsi, bet ir slopinant citokinų, susijusių su 1-ojo tipo imuniniu atsaku, įskaitant IL-1β, tumoro nekrozės veiksnio α (TNF-α), IL-6 ir IL-12, gamybą [18]. Taip pat įrodyta, kad IL-13 pasižymi imunoreguliaciniu poveikiu ir slopina uždegimą skatinančių citokinų (IL-1α, IL-1β, IL-6 ir TNF-α) ir chemokinų (IL-8, MIP-1α, MIP-1β, monocitų chemotaksinis baltymas-3) sekreciją [18]. Be to, IL-13 medijuotas 2-ojo tipo uždegimas vaidina svarbų vaidmenį mažinant AKF₂ bei didinant TMRSS₂ raišką [21, 23]. IL-9 sumažina TNF-α ir IL-10, tačiau padidina TGF-β sekreciją ant lipopolisacharidų aktyvuotų monocitų [18]. Gali būti, kad 2-ojo tipo citokinai gali trikdyti prouždegiminių citokinų, dalyvaujančių COVID-19 patogenezėje, kaupimąsi [18].

Eozinofilai, išsiskirdami daug toksiškų baltymų ir uždegimą skatinančių mediatorių, sukelia audinių pažeidimus [24]. Taip pat gali skatinti 2-ojo tipo imuninį atsaką gaminant daugelį imunoreguliuojančių citokinų ir kitų veiksmų [24]. Nors eozinofilai gali padėti apsisaugoti nuo skirtingų virusinių infekcijų, jų vaidmuo esant SARS-CoV-2 yra nepakankamai suprantamas, galbūt net neapsaugantis [20, 25]. Daugeliui COVID-19 sergančių pacientų būdinga eozinopenija, nors ji pasireiškia ne visose kohortose [20, 24]. Šis reiškinys tikriausiai yra antrinis ir tiesiogiai neprisi- deda prie ligos eigos [20, 24]. Imuninis eozinopenijos

Pulmonologija ir alergologija

mechanizmas sergant COVID-19 išlieka neaiškus. Vis dėlto tai tikriausiai yra daugiaveiksnis, apimantis pagrindinių eozinofilų gyvavimo ciklo etapų slopinimą, 1-ojo tipo interferono (IFN) sukeltą apoptozę ūminės infekcijos metu arba ryšį su eozinofilų priešvirusiniu suvartojimu [24]. Padidėjusi jų migracija audiniuose mažai tikėtina, nes COVID-19 sergančių pacientų plaučių audinyje eozinofilų infiltracija nebuvo nustatyta, tačiau reikalingi tolesni tyrimai [20]. Įdomus faktas yra tas, kad stacionare gydytų pacientų eozinofilų kiekis padidėdavo prieš juos išrašant iš stacionaro, o tai gali būti klinikinės būklės pagerėjimo rodiklis [24].

Ne 2-ojo tipo astma ir COVID-19

Ne 2-ojo tipo sunki astma yra atskiras endotipas, pasižymintis tokiomis savybėmis, kaip sunki ligos eiga, intensyvūs remodeliacijos procesai kvėpavimo takuose bei prastesnis atsakas į priešuždegiminį gydymą [16]. Šis ligos mechanizmas gerokai mažiau ištirtas, lyginant su 2-ojo tipo astma [16]. Buvo įvertinta keletas patogenetinių kelių, tokių kaip sutrikusi įgimto imuninio atsako reguliacija, įskaitant neutrofilų anomalijas, uždegiminis kelias ir IL-17 signalinio kelio aktyvacija [16]. Sergant sunkia astma ir vyraujant neutrofiliniam uždegimui, skatinamas transkobalamino-1, metalo-proteinazės (MMP) 9, mucinų ir oksidacinio streso atsakas [16]. Ne 2-ojo tipo sunki astma siejama su Th17 ląstelių gaminamais citokiniais ir kitais imuniniais veiksniais, kurie skatina neutrofilų kaupimąsi kvėpavimo takuose ir pastarųjų struktūrinius pokyčius [16]. Vienas svarbiausių laikomas transformuojantis augimo veiksnys $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), kuris koreliuoja su padidėjusiu Th17 aktyvumu bei būtinas Th17 diferenciacijai ir IL-17A gamybai. IL-17A gali reciprokiškai sustiprinti TGF- $\beta 1$ signalinį kelią, o Th1 / Th17 arba Th2 / Th17 imuninis atsakas dar labiau sunkina ligos eigą [16]. Asmenys su dominuojančiu ne 2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimu ir esant didelei IFN koncentracijai, turi didelę AKF2 raišką, o tai gali padidinti SARS-CoV-2 infekcijos riziką [21], tačiau šiai išvadai patvirtinti reikia papildomų įrodymų.

Neutrofilai yra vyraujantis leukocitų potipis, infiltruojantis plaučius sergant sunkia COVID-19, o neutrofilija yra blogos prognozės požymis [20]. COVID-19 pacientų plaučių mėginių pomirtinės analizės metu pastebėta neutrofilų infiltracija plaučių kapiliaruose ir neutrofilų ekstravazacija į alveoles, Th1, Th17 uždegiminis profilis [20, 24]. Ne 2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimas gali sunkinti COVID-19 [7].

Esant neutrofilus aktyvinančioms sąlygoms, tokioms, kurios atsiranda sisteminio uždegimo metu, gali būti išlaisvintos neutrofilų tarpląstelinės gaudyklės (NET) [26]. Nors tai yra būdas užkirsti kelią patogenams, NET susidarymas yra susijęs su plaučių ligomis, ypač ŪRDS [26]. Sunkios COVID-19 būklės su nekontroliuojamai

progresuojančiu uždegimu, tikėtina, sukelia intensyvių nepageidaujamą signalų perdavimą tarp neutrofilų, išlaisvinančių NET, ir makrofagų IL-1 β sekrecijos [26].

SUNKIOS ASTMOS IR COVID-19 EPIDEMIOLOGIJA

Sisteminės apžvalgos neparodė, kad astma sergantys asmenys būtų dažniau linkę susirgti COVID-19, o susirgus ligos eiga neišsiskiria iš bendrosios populiacijos, išskyrus atvejus, kai nesilaikoma gydymo režimo (tai lemia blogesnę astmos kontrolę, didesnę paūmėjimų riziką), nefiksuojiama ir dažnesnių mirties nuo COVID-19 atvejų sergant astma [27–29]. Tačiau mirties nuo COVID-19 rizika padidėjo žmonėms, kuriems astmai gydyti reikia geriamųjų gliukokortikoidų, kurie serga gretutinėmis ligomis [28].

Belgijos sunkios astmos registro rezultatų duomenimis, sunkia astma sergančių asmenų kohortoje nebuvo fiksuota sunkių COVID-19 atvejų arba mirčių nuo šios ligos [30]. Italijoje tik maža dalis sunkia astma sergančiųjų, įtrauktų į Italijos sunkios astmos tinklą (angl. *Severe Asthma Network in Italy*, SANI), kohortoje, jautė simptomus, atitinkančius COVID-19, tačiau ši populiacija dažniau sirgo cukriniu diabetu ir kitomis gretutinėmis ligomis [31]; panašūs rezultatai gauti iš didelės sunkia astma sergančių ir biologiniais vaistais gydytų pacientų kohortos – SARS-CoV-2 virusas, imant mėginį iš nosiaryklės, nustatytas 0,8 proc. [32].

Manoma, kad sunkia astma sergantieji yra atsargesni už bendrąją populiaciją ir geriau laikosi socialinio atstumo bei kitų higienos priemonių, o tai gali turėti įtakos pakankamai mažam sergamumui COVID-19; taip pat sumažino kitų kvėpavimo takų virusinių infekcijų dažnį. Svarstoma, kad būtent tai turėjo įtakos ir astmos paūmėjimų sumažėjimui 2020 m. [17, 27].

KAIP ATPAŽINTI: ASTMOS PAŪMĖJIMAS, AR COVID-19?

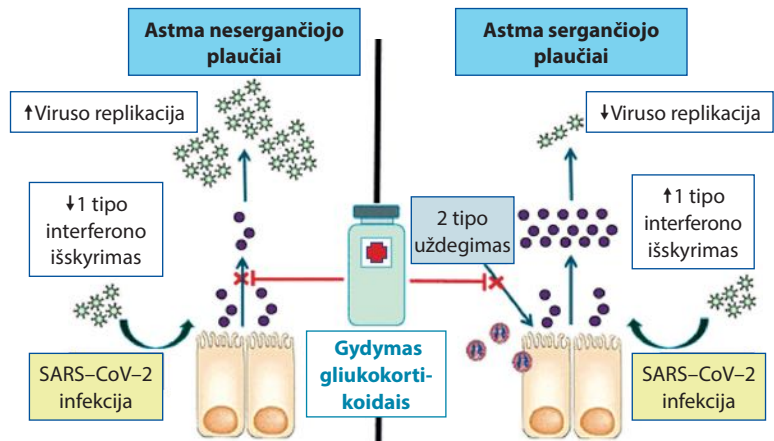
Susirgus COVID-19, gali pasireikšti simptomai, tokie kaip karščiavimas, viduriavimas, kvapo ir skonio praradimas, raumenų skausmas, nuovargis, šaltkrėtis. Tai nėra astmai būdingi simptomai. Tačiau neproduktyvus kosulys, dusulys gali klaidinti ir pasireikšti tiek astmai paūmėjus, tiek susirgus COVID-19. Vien kliniškai atskirti, ar astmos paūmėjimas yra neinfekcinis, ar infekcinis, bet sukeltas nebūtinai COVID-19, neįmanoma. Reikalingi SARS-CoV-2 virusą arba antikūnus nustatyti padedantys tyrimai. Egzistuoja pasvarstymai, kad jei simptomus slopinantys vaistai (pvz., salbutamolis) reikšmingai palengvina juntamus simptomus, tuomet tikėtina, kad pasireiškė astmos paūmėjimas, o ne COVID-19. Sergant COVID-19, įkvepiamieji vaistai gali kiek palengvinti kvėpavimo simptomus, bet tai nebus laukiamas poveikis. Tačiau tokie spėjimai neturi patikimų juos įrodančių duomenų [33].

SUNKIOS ASTMOS GYDymo YPATUMAI PANDEMIJOS AKIVAIZDOJE

Sunkios astmos gydymas ir be COVID-19 yra sudėtingas kasdienėje medicinos praktikoje [34, 35]. Pasaulinė astmos iniciatyva (GINA) rekomenduoja astma sergantiems asmenims COVID-19 epidemijos metu ir toliau vartoti įkvėpiamuosius kontroliuojamuosius vaistus, įskaitant IGK, siekiant palaikyti kiek įmanoma geresnę astmos kontrolę. Ekspertai rekomenduoja, kad sunkia astma sergantiems pacientams, kuriems reikalingas ilgalaikis gydymas geriamaisiais gliukokortikoidais, šį gydymą tęsti kuo mažesnėmis dozėmis, kad būtų sumažinta sunkių astmos paūmėjimų rizika; svarstyti biologinės terapijos skyrimo galimybes (jei atitinka indikacijas ir tuo metu neserga COVID-19) – tikėtina, kad tai gali padėti išvengti geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo [36].

Astma nesergančiam asmeniui susirgus COVID-19 PSO nerekomenduoja skubėti skirti įkvėpiamuosius arba sisteminius gliukokortikoidus dėl jų galimo poveikio slopinti pagrindinių I ir III tipo priešvirusinių mediatorių gamybą. Tačiau, sergant astma, ypač sunkia astma ir nustačius COVID-19, rekomenduojama gana anksti skirti hormonus. Kodėl, jeigu žinoma, kad astma yra susijusi su sutrikusiu IFN atsaku į virusines infekcijas [37, 38]. Remiantis turimais įrodymais, tam tikri astmos patogenetiniai mechanizmai gali atsverti galimą neigiamą priešvirusinio imuniteto poveikį. 2-ojo tipo uždegimas nustatomas didelei daliai astma sergančių asmenų ir padidėja esant virusinei infekcijai [39, 40]. Kombinuotų ląstelių kultūrose pastebėta, kad skreplių eozinofilija neigiamai koreliuoja su sutrikusia IFN indukcija [37] ir 2-ojo tipo uždegimo mediatoriai (IL-4, IL-13) gali tiesiogiai slopinti I tipo IFN epitelio gamybą [41]. IFN- α gali papildomai slopinti Th2 ląstelių poliarizaciją T ląstelių ar mišrių leukocitų kultūrų modeliuose, susilpnindamas transkripcijos veiksnio GATA3, IL-4, IL-5 ir IL-13 raišką [42, 43]. Taigi, gliukokortikoidai slopina 2-ojo tipo uždegimą, todėl jų vartojimas, esant su COVID-19 susijusiam astmos paūmėjimui, gali atstatyti susilpnėjusį priešvirusinį imunitetą (2, 3 pav.).

Siekiant sumažinti sunkia astma sergančių asmenų apsilankymus gydymo įstaigose pandemijos metu, Britanijos krūtinės ląstos draugijos (angl. *the British Thoracic Society*) rekomendacijose pabrėžiama astmos veiksmų



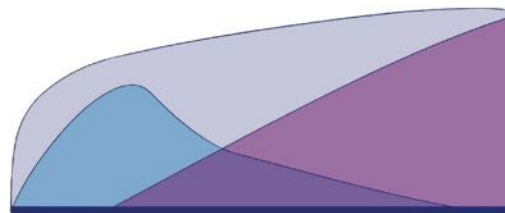
2 pav. Kortikosteroidų veikimo skirtumai sergant ir nesergant astma [44]

Lengva COVID-19



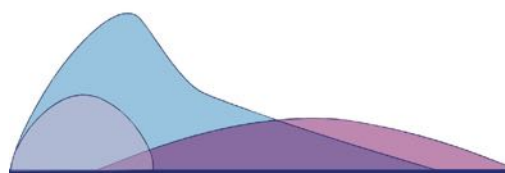
- Ankstyvas ir veiksmingas IFN-1 atsakas
- Sumažėjęs viruso titras
- COVID-19 eigos sunkumas

Sunki COVID-19



- Pernelyg intensyvus ir užsitęsęs IFN-1 atsakas; hiperuždegimas
- Sumažėjęs viruso titras
- Nepalankios COVID-19 baigtys

Sunki COVID-19 sergant 2 tipo astma



- Sumažėjęs IFN-1 atsakas
- Padidėjęs viruso titras
- COVID-19 eigos sunkumas

3 pav. 1 tipo interferono atsakas sergant SARS-CoV-2 infekcija ir nesant astmos bei sergant 2 tipo astma [46]

plano svarba. Rekomenduojama, kad pacientai žymėtusi kasdienius astmos simptomus, kaip sekasi laikytis skirto gydymo režimo, nurodant konkrečias rekomendacijas, kaip elgtis namuose, jei simptomai suintensyvėtų [45].

Stebint astma sergančius pacientus, ypač COVID-19 pandemijos metu, daugelyje šalių pradėta sparčiau naudoti skaitmenines technologijas, telemedicinos priemones, siekiant tęsti sveikatos priežiūrą ir mažinti galimą užsikrėtimo atvejų kiekį. Vis tik pabrėžtina, kad tokiu būdu ne visuomet pavyksta užtikrinti paslaugų kokybę ir efektyvumą.

SUNKI ASTMA IR BIOLOGINĖ TERAPIJA

Vienas labiausiai neraminančių klausimų klinikinėje praktikoje, gydant sunkia astma sergančiuosius, biolo-

Pulmonologija ir alergologija

ginė terapija. Nuolat keliamas klausimas, ar ši gydymą, susirgus COVID-19, tęsti, o gal nutraukti? Ar biologinių vaistų skyrimas nesudaro sąlygų greičiau užsikrėsti SARS-CoV-2? Mažas eozinofilų kiekis (eozinopenija) laikomas COVID-19 sunkumo biožymeniu [47], todėl eozinofilų sunaudojimas, kurį sukelia monokloniniai antikūnai, kurie blokuoja IL-5 arba jo receptorių, įneša sumaišties.

Monokloniniai antikūnai, nukreipti prieš 2-ojo tipo uždegimą, gali sumažinti COVID-19 sukeltų sunkių astmos paūmėjimų riziką slopinant lėtinį kvėpavimo takų uždegimą ir, manoma, taip pat dėl specifinių priešvirusinių savybių [19]. Omalizumabas, sujungiantis IgE, galėtų lemti mažesnę 1-ojo tipo IFN gamybą [19]. Mepolizumabas, reslizumabas (Lietuvoje nėra) ir benralizumabas veikia didindami IFN- γ ir IL-5 informacinės ribonukleorūgšties (iRNR) santykį, kuris susijęs su mažesniu viruso išsiskyrimu ir greitesniu ligos klirensu [19]. Kita vertus, teoriškai būtų pagrįsta manyti, kad 2-ojo tipo uždegimą veikiantys monokloniniai antikūnai gali būti susiję su padidėjusia COVID-19 rizika (infekcijos arba sunkumo požiūriu). Tačiau šios prielaidos turimi duomenys nepagrindžia [48]. Taip pat nenustatyta reikšmingų skirtumų ir tarp skirtingais monokloniniais antikūnais gydytų pacientų grupių didelės kohortos tyrimuose [30, 48].

Atliktas stebėsenos tyrimas [30], siekiant įvertinti COVID-19 pasireiškimą suaugusiesiems, sergantiems sunkia astma. Naudoti Belgijos sunkios astmos registro (angl. *the Belgian Severe Asthma Registry*, BSAR) duomenys ir vertinta, ar pacientams, sergantiems sunkia astma ir vartojantiems biologinius vaistus, rizika susirgti sunkia COVID-19 yra didesnė, palyginus su tais, kurie šių vaistų nevartoja. Iš 777 sunkia astma sergančių asmenų, su kuriais buvo susisiekiama, 676 (87 proc.) sutiko dalyvauti stebėsenos tyrime. Telefonu arba ambulatorinių vizitų metu buvo pateiktas standartizuotas klausimynas ir teirautasi simptomų, kuriais remiantis būtų galima įtarti COVID-19, pastarosios ligos gydymo ligoninės stacionare atvejus, atliktus diagnostinius tyrimus, nustatančius COVID-19 – molekulinis (nosiaryklės mėginių polimerazės grandininę reakciją (PGR)) arba serologinius (nustatant SARS-CoV-2 antikūnus – IgG kiekį). 266 (39 proc.) iš 676 dalyvių per apklausos vykdymo 4 mėn. patyrė bent vieną COVID-19 būdingą simptomą. Dusulys (n=172; 25 proc.), rinorėja (n=116; 17 proc.), kosulys su skrepliavimu (n=107; 16 proc.), galvos skausmas (n=105; 16 proc.) ir krūtinės skausmas (n=69;

1 lentelė. COVID-19 diagnostinių tyrimų ir šia liga susirgusių asmenų gydymo rezultatai pagal sunkios astmos gydymo biologiniais vaistais grupę [33]

	Biologiniai vaistai neskiriami	Anti-IgE	Anti-IL5 arba anti-IL5R
PGR testas, siekiant nustatyti COVID-19, n (proc.):			
• Neatliktas	211	118	281
• Teigiamas	3 (1,2)	0 (0)	6 (2)
• Neigiamas	28	11	18
IgG testas, siekiant nustatyti persirgtą COVID-19:			
• Neatliktas	241	99	238
• Teigiamas	0	4 (3,1)	4 (1,3)
• Neigiamas	1	26	63
Kasdien vartojami geriamieji gliukokortikoidai, n	20 (8,2)	10 (7,8)	28 (9,2)
Vidutinė dozė mg (prednizolono ekvivalentais)	4,5	5,0	5,0
COVID-19 patvirtinta, n	3	4	7
Proc. pogrupio	1,2 [#]	3,1 [#]	2,3 [#]
Hospitalizavimas, n	1	0	4
Stacionarinio gydymo trukmė, d.	5	NA	4,5 (2–8 ribos)
Deguonies terapija, n	1	0	2
Deguonies terapijos trukmė, d.	3	NA	5,5 (3–8 ribos)

NA: netaikoma; [#]Chi kvadrato testas, p>0,05.

10 proc.) buvo dažniausiai pranešami simptomai. Tik 35 (5 proc.) pacientams pasireiškė staigūs uoslės ir skonio pojūčio sutrikimai, kurie laikomi gana specifiniais COVID-19 simptomais [14], o tai rodo, kad simptominės COVID-19 dažnis tiriamojoje populiacijoje buvo nedidelis. Identifikuota 14 pacientų, sergančių COVID-19, patvirtinta PGR ir (arba) specifiniu IgG tyrimais (1 lentelė). Iš šių 14 pacientų penki (visi PGR teigiami) buvo gydyti stacionare (nuo 2 iki 8 dienų). Nė vienam nebuvo pasireiškęs sunkus astmos paūmėjimas ar poreikis gydyti sistemineis gliukokortikoidais, nebuvo gydymo Intensyviosios terapijos skyriuose, neinvazinės, mechaninės ventiliacijos, ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (angl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) arba mirties atvejų. Tik trimis pacientams prireikė gydymo papildomu deguonimi (trukmė – 3–8 dienos). Krūtinės ląstos tomografija buvo atlikta keturiems stacionare gydytiems sunkia astma sergantiems pacientams, trims iš jų nustatyti plaučių infiltratai. Tyrimo metu nebuvo nustatyta didesnio sergamumo COVID-19 tarp pacientų, sergančių sunkia astma ir gydomų biologiniais vaistais, palyginus su šių vaistų nevartojančiais asmenimis (1 lentelė).

Tyrimo rezultatai parodė, kad COVID-19 paplitimas tarp sunkia astma sergančių asmenų buvo pakankamai mažas (14 iš 676 pacientų, 2,1 proc.). Nemažai atliktų tyrimų parodė panašius rezultatus, kad sunki astma nesąlygojo dažnesnio sirgimo COVID-19, taip pat nenulėmė dažnesnių mirties atvejų nuo COVID-19; tai

patvirtina ir Visuotinė astmos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Asthma*) [27–29].

Per pirmąją SARS-CoV-2 pandemijos bangą daugelis autorių, nacionalinės ir tarptautinės mokslo draugijos paskelbė savo rekomendacijas dėl astma sergančių sunkių pacientų gydymo ir biologinių vaistų vartojimo. Dauguma pulmonologų ir alergologų ir klinikinių imunologų draugijų, gydymo gairių rekomenduoja tęsti pacientui įprastą astmos gydymą, įskaitant biologinius vaistus, kuriems šis gydymas buvo taikomas iki susergant COVID-19 [49–52], jeigu buvo nustatytas gydymasis poveikis, tačiau naujai skirti COVID-19 metu nerekomenduojama. Amerikos alergijos, astmos ir imunologijos akademija (AAAAI) nurodo, kad turimais duomenimis, gydymas monokloniniais antikūnais nepakeičia imuninio atsako, susirgus COVID-19 [53, 54].

VAKCINA

Vakcinacija, sergant sunkia astma, yra viena iš prioritetinių sričių, nes sergant sunkia lėtine kvėpavimo takų liga ir susirgus COVID-19, didesnė tikimybė sunkesnei ligos eigai. Daugiausia klausimų kelia IGK, geriamųjų gliukokortikoidų arba biologinių vaistų vartojimas ir sąveika su vakcina nuo COVID-19. Nėra duomenų, kad vartojant mažas arba vidutines IGK dozes, COVID-19 vakcinosis veiksmingumas susilpnėtų. Nepakanka duomenų ir apie dideles IGK dozes, tačiau labiau pagrįstiems rezultatams reikalingi tolesni tyrimai. Sudėtinga atsakyti, kaip veikia vakcina asmenims, nuolat vartojantiems geriamuosius gliukokortikoidus, nes pastarieji turi poveikį imuniniam atsakui. Tam vėlgi reikalingi tyrimai kaip ir su biologiniais vaistais. Taikant biologinę terapiją, rekomenduojama, kad tarp biologinių vaistų skyrimo ir vakcinosis būtų 1–7 dienų skirtumas [55].

Jei buvo nustatyta COVID-19 ir prarastas gydymas antikūnais prieš COVID-19, rekomenduojama vakcinaciją atidėti 90 dienų. Šie antikūnai gali sutrikdyti vakcinosis stimuliuojamąjį imuninį atsaką.

Vakcina draudžiama vartoti tik tuo atveju, jei yra žinoma alergija vienai iš vakcinosis sudedamųjų dalių.

IŠVADOS

Sunki astma COVID-19 pandemijos akistatoje nėra nuosprendis. Svarbu gydymo režimo laikymasis, pagal galimybes mažinamos pastoviai vartojamos geriamųjų gliukokortikoidų dozės, retinami ligos paūmėjimai vengiant žinomų trigerių. Juolab, kad sergamumas COVID-19 sunkia astma sergančių asmenų populiacijoje nėra didesnis nei bendrojoje populiacijoje. Tačiau tam reikalinga gera astmos kontrolė. Biologinės terapijos skyrimas neturi būti nutraukiamas, tačiau nerekomenduojama pradėti skirti sunkia astma ir COVID-19 sergančiam pacientui. Nors atliekamų tyrimų išties daug, tikėtina, kad galutinių rezultatų

dar teks palaukti dėl elementarių priežasčių, tokių kaip santykinai trumpa stebėsenos trukmė, didesnių tiriamųjų kohortų poreikis. Vilties teikia aktyvus vakcinosis etapas, tikintis, kad pavyks užkirsti kelią SARS-CoV-2 plitimui.

LITERATŪRA

1. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001009.
2. Chai CS, Liam CK. Common concerns in managing bronchial asthma during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(7):750–2.
3. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–41.
4. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
5. Chhibi KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):307–14.e4.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html> [Accessed 2021 Mar 30]
7. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. Reply to: Inhaled Corticosteroids and COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:900–2.
8. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000607.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–80.e8.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
11. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185–92.
12. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2.
13. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9.
16. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019;46:101301.
17. Gaspar-Marques J, Zeller M. Severe asthma in the era of COVID-19: a narrative review. *Pulmonology*. 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.001> [Accessed 2021 Apr 12].
18. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):78–88.
19. Patrucco E, Villa E, Foci V, Benfante A, Bellocchia M, Solidoro P. Severe asthma at COVID-19 time: what is new on biologic therapies. *Minerva Med*. 2021;112(1):114–7.
20. Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D, Akdis M, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms,

- clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020;75(10):2445–76.
21. **Öztürk AB, Çağlayan B.** Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Receptors, asthma and severe COVID-19 infection risk. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(6):282–5.
 22. **Hughes-Visentin A, Paul ABM.** Asthma and COVID-19: What do we know now. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:1179548420966242.
 23. **Mortaz E, Tabarsi P, Varahram M, Folkerts G, Adcock IM.** The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:2037.
 24. **Rodrigo-Muñoz JM, Sastre B, Cañas JA, Gil-Martínez M, Redondo N, Del Pozo V.** Eosinophil Response Against Classical and Emerging Respiratory Viruses: COVID-19. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(2):94–107.
 25. **Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME.** Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):1–7.
 26. **Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al.** SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20201129.
 27. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/GINA-2021-Main-Report_FINAL_21_04_28-WMS.pdf [Accessed 2021 Apr 15]
 28. **Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al.** Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6.
 29. **Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y.** Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:693–701.
 30. **Hanon S, Brusselle G, Deschamphelleire M, Louis R, Michils A, Peché R, et al.** COVID-19 and biologics in severe asthma: data from the Belgian Severe Asthma Registry. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002857.
 31. **Heffler E, Detoraki A, Contoli M, Papi A, Paoletti G, Malipiero G, et al.** COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy*. 2021;76(3):887–92.
 32. **Matucci A, Caminati M, Vivarelli E, Vianello A, Micheletto C, Menzella F, et al.** COVID-19 in severe asthmatic patients during ongoing treatment with biologics targeting type 2 inflammation: results from a multicenter Italian survey. *Allergy*. 2021;76(3):871–4.
 33. **Lovering C.** Unpacking the Evidence on COVID-19 and Asthma. Available at: <https://www.healthline.com/health/asthma/research-update-COVID-19-and-asthma> [Accessed 2021 Apr 12].
 34. **Principe S, Benfante A, Calzetta L, Rogliani P, Scichilone N.** Age does not affect the efficacy of anti-IL-5/IL-5R in severe asthmatics. *World Allergy Organ J*. 2019;12(11):100081.
 35. **Benfante A, Principe S, Battaglia S, Scichilone N.** Are biological drugs effective and safe in older severe asthmatics? *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):369–80.
 36. COVID-19: GINA answers to frequently asked questions on asthma management. Available at: <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/> [Accessed 2021 Apr 10].
 37. **Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al.** Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations. *Nat Med*. 2006;12(9):1023–6.
 38. **Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Pudicombe S, Laza-Stanca V, Holgate ST, Davies DE.** Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005;201(6):937–47.
 39. **Johnson DJ, Makrinioti H, Rana BM, Shamji BW, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, et al.** IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1373–82.
 40. **Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Kebadze T, et al.** Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13562–7.
 41. **Contoli M, Ito K, Padovani A, Poletti D, Marku B, Edwards MR, et al.** Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells. *Allergy*. 2015;70(8):910–20.
 42. **Huber JB, Ramos HJ, Gill MA, Farrar JD.** Cutting edge: Type I IFN reverses human Th2 commitment and stability by suppressing GATA3. *J Immunol*. 2010;185(2):813–7.
 43. **Pritchard AL, Carroll ML, Burel JG, White OJ, Phipps S, Upham JW.** Innate IFNs and plasmacytoid dendritic cells constrain Th2 cytokine responses to rhinovirus: a regulatory mechanism with relevance to asthma. *J Immunol*. 2012;188(12):5898–905.
 44. **Kumar K, Hinks TSC, Singanayagam A.** Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):L1244–7.
 45. Advice for healthcare professionals treating people with asthma (adults) in relation to COVID-19. British Thoracic Society. 2020 Apr 07 [Accessed 2020 Nov 5].
 46. **Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A.** Is asthma protective against COVID-19? *Allergy*. 2021;76(3):866–868. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14426> [Accessed 2021 Apr 12].
 47. **Xia Z.** Eosinopenia as an Early Diagnostic Marker of COVID-19 at the Time of the Epidemic. *E Clinical Medicine*. 2020;23:100398.
 48. **Rial MJ, Valverde M, Del Pozo V, González-Barcala FJ, Martínez-Rivera C, Muñoz X, et al.** Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):487–9.e1.
 49. **Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al.** COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J*. 2020;13(5):100126.
 50. **Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al.** Considerations on biologics for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy*. 2020;75(11):2764–74.
 51. **Patrucco F, Benfante A, Villa E, Principe S, Scichilone N, Solidoro P.** Severe asthma and COVID-19: lessons from the first wave. *J Asthma*. 2020:1–7.
 52. **Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Río-Bermudez C, Ancochea J, Cárdenas R, Lumberras S, Soriano JB.** The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2003142.
 53. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. COVID-19, asthma and biologic therapies. Available at: <https://www.aaaai.org/ask-the-expert/covid> [Accessed 2021 Mar 30].
 54. **Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al.** COVID-19, asthma, and biologic therapies: what we need to know. *World Allergy Organ J*. 2020;13(5):100126.
 55. Allergy and Asthma Network. COVID-19 Vaccine and Asthma. What You Need to Know. Available at: <https://allergyasthmanetwork.org/news/covid-vaccine-and-asthma/> [Accessed 2021 Mar 30].